

# 医薬品の構造式を起点とした ADME 予測モデルの構築

川島 悠一<sup>1</sup> 権 娟大<sup>2</sup> 宮崎 智<sup>2</sup>

**概要:** ハイスループットスクリーニングやコンビナトリアルケミストリーの導入により急速にリード化合物が見出されている。また、薬理活性の最適化を行うドラッグデザインにより効率的な創薬が行われるようになった。しかし、薬理活性のみを指標にしたハイスループット評価などでは吸収や代謝など薬物動態学的特性や安全性に問題を抱える化合物が数多く選択されてしまう。薬物動態 (ADME) や毒性の評価が *in silico* で可能となれば創薬の効率化につながる。そこで本研究は、医薬品の立体構造と薬物動態に基づく ADME 予測モデルを構築した。医薬品の立体構造から得られる構造特徴パラメータ (記述子) を説明変数、重要な薬物動態パラメータである血中半減期を目的変数とし、予測モデルの構築を試みた。

**キーワード:** 半減期, 医薬品構造, ADME 予測

## Development of an ADME prediction model starting from the structural formulas of drugs

KAWASHI YUICHI<sup>1</sup> KWON YEONDAE<sup>2</sup> MIYAZAKI SATORU<sup>2</sup>

**Abstract:** So far, lead compounds have been found rapidly because of the introduction of high throughput screening and combinatorial chemistry. By taking the optimization of pharmacological activity into account, more efficient methods for drug design have been developed. However, the methods based on the optimization of pharmacological activity tend to propose the compounds which have some problems with pharmacokinetic properties such as absorption and metabolism and with the safety. If we could evaluate the pharmacokinetics (ADME) and toxicity *in silico*, we can have possibility to accelerate the new drug development. In this study, we build an ADME prediction model based on the chemical structure of drugs and pharmacokinetics. In this prediction model, we used structure-property parameters (descriptors) obtained from the structure of drugs as explanatory variables and half-life in blood, which is an important pharmacokinetic parameter, as objective variables.

**Keywords:** half-life, Drug structure, ADME prediction

### 1. はじめに

創薬初期段階におけるスクリーニングプロセスへのハイスループットスクリーニング (HTS) 技術の導入により、多数の化合物を対象とした効率的なスクリーニングが可能となった [1].

また、コンビナトリアルケミストリー技術により、HTS 実施前に仮想化合物の *in silico* でのスクリーニングが可能となりコンピューターでの特性の予測が重要なテーマとなっている [2]. このことから、ドッキング手法による *in silico* スクリーニングや、薬物最適化過程における定量的構造活性相関 (QSAR) の導入により更なる創薬の効率化が図られている [3]. しかし、未だに新薬開発の成功確率は低く、膨大な費用・期間がかかっている。これは薬理活性を最優先として段階的に安全性・薬物動態の最適化を行うため、創薬過程において開発中断が避けられないためである (図 1). そこで薬理活性のみでなく、薬物動態 (ADME)

<sup>1</sup> 東京理科大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, Noda, Chiba 278-8510, Japan

<sup>2</sup> 東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科  
Department of Medical and Life Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

表 1 医療用医薬品集による分類

薬効区分	薬効分類
1. 神経系及び感覚器官用医薬品	1-1. 中枢神経系用薬 1-2. 末梢神経系用薬 1-3. 感覚器官用薬
2. 個々の器官系用医薬品	2-1. 循環器官用薬 2-2. 呼吸器官用薬 2-3. 消化器官用薬 2-4. ホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む) 2-5. 泌尿生殖器官及び肛門用薬 2-6. 外皮用薬 2-7. 歯科口腔用薬 2-9. その他の個々の器官系用医薬品
3. 代謝性医薬品	3-1. ビタミン剤 3-2. 滋養強壮薬 3-3. 血液・体液用薬 3-4. 人工透析用薬 3-9. その他の代謝性医薬品
4. 組織細胞機能用医薬品	4-1. 細胞賦活用薬 4-2. 腫瘍用薬 4-3. 放射性医薬品 4-4. アレルギー用薬
5. 生薬及び漢方処方に基づく医薬品	5-1. 生薬 5-2. 漢方製剤 5-9. その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品
6. 病原生物に対する医薬品	6-1. 抗生物質製剤 6-2. 化学療法剤 6-3. 生物学的製剤 6-4. 寄生動物用薬
7. 治療を主目的としない医薬品	7-1. 調剤用薬 7-2. 診断用薬 (体外診断用医薬品を除く) 7-3. 公衆衛生用薬 7-4. 体外診断用医薬品 7-9. その他の治療を主目的としない医薬品
8. 麻薬	8-1. アルカロイド系麻薬 (天然麻薬) 8-2. 非アルカロイド系麻薬

特性、毒性および物性を同時に考慮することが求められている。そのため創薬初期（薬理活性最適化過程）において薬物動態や安全性に関する評価が実施されるようになってきた。

一方、創薬初期において薬物に関するすべての特性を考慮することは困難であるため薬理活性を最優先とするアプローチが取られてきた。創薬の効率化のためには薬理活性以外の特性（ADME、毒性、物性等）を早期に予測する必要がある。薬理活性と同時に他の特性を *in silico* 上で予測・評価することが可能となれば創薬の更なる効率化が可能となるはずである [4]。

しかし、薬理活性・毒性・物性に関する *in silico* での予測に関する研究は現在多く報告されているが、ADMEに関する *in silico* に予測に関する研究はあまり報告されていない [5], [6], [7]。そこで本研究では、*in silico* での薬物動態の予測モデルを構築することを目的とした。

## 2. 医薬品構造と特性の関係

化合物の構造が決まれば、その化合物に関する総ての特性（薬理活性、ADME、毒性、物性）は一義的に決定するため（図 2）、化合物構造を変化させることは薬物の全ての特性を変化させてしまうことになる。このため、新薬の開発は非常に難しく多大な費用と時間が必要となる。今後の創薬開発では薬理活性中心に行われている *in silico* スクリーニングや *in silico* ドラッグデザインを薬理活性のみならず ADME 特性、毒性および物性を加えて総合的に予測・



図 1 創薬における失敗の原因

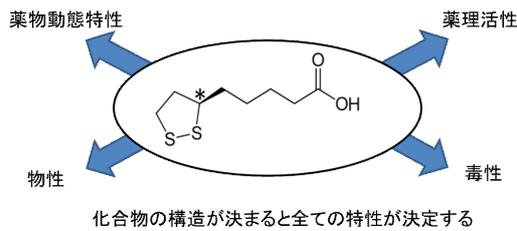


図 2 化合物の構造と特性

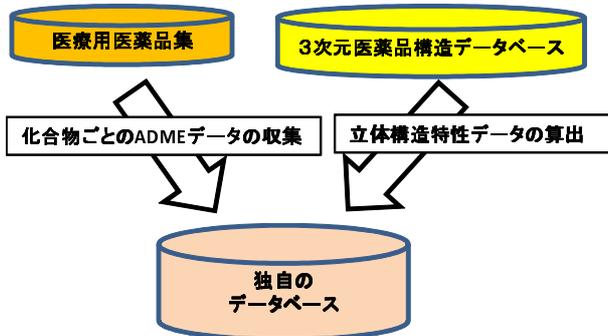


図 3 薬物動態データベースの作成

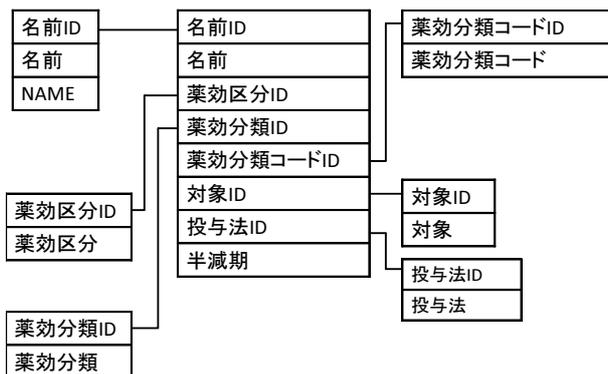


図 4 薬物動態データベースの関連図

評価することが望まれる。

薬理活性を含め、その他の種々特性を解析ターゲットとして実施可能な研究手法として、多変量解析およびパターン認識による科学データ解析がある [8]。この手法が確立できれば構造的に自由度の高い in silico スクリーニング・ドラッグデザインを行うことが可能となる。

### 3. ADME 予測モデルの構築

本研究では、創薬支援の観点から医薬品の構造に基づいた ADME 予測モデルの構築を行う。

まず、薬物動態に関するデータを JPAIC 医療用医薬品集 [9] から取得した。

次に、3次元医薬品構造データベース [10] から構造データを取得し、Discovery-Studio を用いて構造データから 61 種類の構造特性パラメータ（記述子）を算出した。

最後に、薬物動態データを目的変数記述子を説明変数とし、ADME 予測モデルの構築を試みた。

表 2 Discovery Studio により算出した記述子

トポロジカルパラメータ	物理化学パラメータ
原子種/結合種 環数	物性（分子量，融点，沸点， 分子屈折率，LogP，etc）
部分構造/フラグメント 分子結合インデックス	分子軌道法（電子密度，HOMO， LUMO，分極率，etc）

LASSOモデル：

$$t_{1/2} = -0.034 * \text{Molecular\_PolarSurfaceArea} + 17.895 * \text{Molecular\_FractionalPolarSurfaceArea} + 18.741 * \text{IAC\_Mean} - 2.036 * \text{IC} + 3.432 * \text{CHI}_{(3\_C)} + 21.445 * \text{CHI}_{(V_{(3\_CH)})} - 0.635 * \text{CHI}_{(V_{(3\_P)})} + 2.752 * \text{JX} + 1.365 * \text{JY} - 0.823 * \text{Kappa3} - 11.935$$

ステップワイズモデル：

$$t_{1/2} = 0.360 * \text{Molecular\_PolarSurfaceArea} + 31.359 * \text{IAC\_Mean} + 6.019 * \text{CHI}_{(3\_C)} + 0.121 * \text{Molecular\_PolarSASA} - 3.237 * \text{ALogP98} + 2.208 * \text{LogD} - 11.642 * \text{ALogP98\_Unknown} - 31.350$$

図 5 LASSO 回帰法とステップワイズ法による半減期予測モデル

#### 3.1 薬物動態データの取得

JAPIC 医療用医薬品集 [9] から各化合物の薬効・薬物動態に関するデータを取得した。表 1 に薬効区分と薬効分類を示す。

#### 3.2 各化合物の記述子の算出

説明変数として使用する各化合物の記述子を算出した。まず 3次元医薬品構造データベース (3DPSD) から化合物の立体構造データを取得した。次に取得した立体構造データと Discovery Studio 3.1 [11] を用いて 61 個の記述子を算出した。記述子の一部を表 2 に示す。

#### 3.3 薬物動態データベースの作成

3.1 節，3.2 節で得られたデータを用いて独自の薬物動態データベースを作成した（図 3）。図 4 に薬物動態データベースの関連図を示す。

#### 3.4 ADME 予測モデルの作成

3.3 節で作成した薬物動態データベースから 131 個の化合物を訓練データセットとして用いて回帰分析による予測モデルの構築を試みた。モデル式に用いる説明変数は LASSO 回帰法，ステップワイズ法により選択した（図 5）。

### 4. 考察

#### 4.1 薬物動態データの問題点

JAPIC 医療用医薬品集 [9] から薬物動態に関するデータを取得したところ、いくつかの問題があった。

【薬物動態】(1)血中濃度(健康成人)  
(a)静注:1gを単回静注5分後の平均血清中濃度は130.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値を示し、半減期は1.85時間。また0.5, 2gを単回静注5分後の平均血清中濃度はそれぞれ70.7, 256.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、投与量にほぼ比例。薬物動態パラメータは次表のとおり

定数\投与量	0.5g(3例)	1g(5例)	2g(5例)
$t_{1/2}$ (hr)	1.76	1.85	1.63
AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	99.0	222	389
Vd(分布容積:L)	15.9	13.1	13.6

(b)点滴静注:5例に1gを1時間で点滴静注時、平均血清中濃度は点滴終了直後に最高値93.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。以後の血清中濃度推移は静注と同様  
(c)筋注:5例に1gを単回筋注時、平均血清中濃度は投与40分後に最高値96.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、半減期は2.01時間  
(d)反復投与:8例に1gを12時間ごと、連続9回(5日間)静注しても、血清中濃度及び尿中排泄の推移から蓄積は認められていない

【薬物動態】血中濃度  
(1)健康成人男性(4名)に100mg単回経口投与時の薬物動態パラメータは $C_{\text{max}}$  2.24  $\pm$  0.49  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $t_{\text{max}}$  1.88  $\pm$  0.25hr,  $t_{1/2}$  0.86  $\pm$  0.15hr, AUC 4.96  $\pm$  0.65  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$   
(2)代謝・排泄:代謝を受けず、投与後24時間までに未変化体として尿中にほぼ100%排泄  
(3)血液透析患者における薬物動態:血液透析が必要な関節リウマチ患者(3名)における透析クリアランスは約110mL/minであり、本剤の透析膜透過性は良好。その際、健康成人に比べ吸収遅延,  $C_{\text{max}}$ 及びAUCの増大が認められたが、分布容積はほぼ同等。また、16週間連続投与(2名:透析前夜に1錠経口投与)で、透析終了時血中濃度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )は次のとおりであり、蓄積性は認められていない。開始時、8週時、16週時の順に、症例1では1.16, 1.07, 1.61, 症例2では3.11, 2.19, 1.75。なお血漿蛋白結合率は17~20% (*in vitro*)

図 7 薬物動態に関する記述の違い

化合物ごとに記載されている薬物動態パラメータにばらつきがみられた。特に、バイオアベイラビリティ (BA) や分布容積 (Vd), 全身クリアランス (CLtot) の記載率は非常に低かった。このことは医療情報誌 Hospha にも報告されている [12]。図 6 に報告の一部を示す。各化合物の薬物動態に関する詳細なデータが必要な場合は PubMed などの学術文献兼サービスで臨床試験に関する論文の検索が必要だと考えられる。今回の実験では記載率の高かった半減期 ( $t_{1/2}$ ) を予測ターゲットとした。

また、薬物動態の記述に関するルールが定まっていないため様々な記述のされ方をしてきた (図 7)。このためスクリプト言語 Perl などを用いた自動抽出が困難であった。

## 4.2 ADME モデルの精度

図 5 の結果からわかるように、61 種のパラメータは機

表 3 LASSO 回帰法とステップワイズ法による

モデルの決定係数および自由度調整済み決定係数

	決定係数	自由度調整済み決定係数
LASSO 回帰	0.137	0.063
ステップワイズ法	0.235	0.190

械的に数種に絞られた。しかし、LASSO 回帰法およびステップワイズ法により変数選択を行い構築したモデルは、ともに決定係数・自由度調整済み決定係数が低い。表 3 に LASSO 回帰法とステップワイズ法によるモデルの決定係数および自由度調整済み決定係数を示す。表 3 の結果から、今回の実験で作成したモデルでは半減期の予測が難しいことが示唆された。また、半減期は代謝や排泄などの様々な影響を受けているため、単純な線形回帰による予測モデル自体が本予測には力不足である可能性が示唆された。

## 5. まとめと今後の課題

本研究では、医薬品構造から得られたパラメータを用いて薬物動態を予測することを目的とし、多変量解析による ADME 予測モデルの構築を試みた。

まず、医療用医薬品集から各医薬品の薬物動態に関するデータを取得した。次に、取得した医薬品の立体構造データを 3 次元薬品構造データベース [10] から取得し、Discovery Studio 3.1 [11] を用いて種々の記述子を算出した。取得した薬物動態データと算出した記述子を用いて独自の薬物動態データベースを作成した。しかし、化合物によっては得られる薬物動態データには偏りがあることが判明した。今後、各々の化合物のより詳細な薬物動態データを得るために、学術文献検索サービスで臨床試験に関する文献の検索を行い、データベースの更新を行う予定である。

次に、得られた薬物動態データを目的変数、各記述子を説明変数として用いて ADME 予測モデルの構築を試みた。LASSO 回帰法およびステップワイズ法により、モデル式に用いる変数の選択を行い、線形回帰による ADME 予測

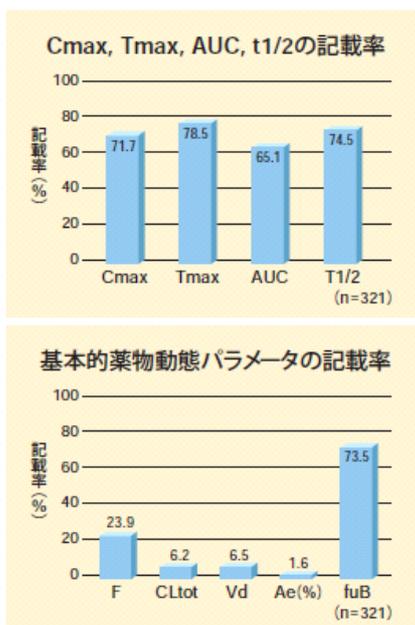


図 6 薬物動態パラメータの記載率  
参考文献 [12] から抜粋

モデルの構築を行った。

61種のパラメータを分析した結果、パラメータ同士が従属関係にあり、いくつかのグループにまとめられることがわかった。現在、これらのグループを代表するパラメータとLASSO回帰法およびステップワイズ法によって機械的に求められたパラメータの比較を行っている。

さらに、半減期が24時間以内のものと、それより長いもので、パラメータと半減期の相関関係に大きなゆがみがあることがわかった。従って、回帰直線を予測する際に、半減期が24時間以内のデータのみを用いてADME予測モデルの再構築を試みている。

一方、ニューラルネットワーク法を用いて抗ヒスタミン薬のADME予測に関する報告[13]があったので、ニューラルネットワーク法などの非線形型の回帰法について半減期予測を可能とする数学モデルの分析も進めている。

## 参考文献

- [1] Persidis, A.: High-throughput screening. Advances in robotics and miniturization continue to accelerate drug lead identification, *Nat Biotechnol.*, Vol.16, pp.448-449, (1998).
- [2] Terstappen, G.C. and Reggiani, A.: In silico research in drug discovery, *Trends Pharmacol. Sci.*, Vol.22, No.1, pp.23-26 (2001).
- [3] Saxena, A.K. and Ram S.: Quantitative structure-activity relationships, *Progress in Drug Res.*, Vol.23, pp.199-232 (1979).
- [4] van de Waterbeemd, H. and Gifford, E.: ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?, *Nat. Rev. Drug Discov.*, Vol.2, pp.192-204 (2003).
- [5] Silakari, P., Shrivastava, S.D., Silakari, G., Kohli, D.V., Rambabu, G., Srivastava, S., Shrivastava, S.K. and Silakari, O.: QSAR analysis of 1,3-diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindole derivatives as selective COX-2 inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, Vol.43, Issue 7, pp.1559-1569 (2008).
- [6] Appiah-Opong, R., de Esch, I., Commandeur, J.N., Andarini, M. and Vermeulen, N.P.: Structure-activity relationships for the inhibition of recombinant human cytochromes P450 by curcumin analogues, *Eur. J. Med. Chem.*, Vol.43, pp.1621-1631 (2008).
- [7] Cheng, A. and Merz, K.M. Jr.: Prediction of aqueous solubility of a diverse set of compounds using quantitative structure-property relationships, *J. Med. Chem.*, Vol.46, No.17, pp.3572-3580 (2003).
- [8] Egan, W.J., Merz, K.M. Jr and Baldwin, J.J.: Prediction of drug absorption using multivariate statistics, *J. Med. Chem.*, Vol.43, No.21, pp.3867-3877(2000).
- [9] JAPIC 医療用医薬品集: <http://www.japic.or.jp/service/publications/iyakuhinsyuu.html>
- [10] 3次元医薬品構造データベース: <http://www.pharmis.org/jp/3dpsd/index.htm>
- [11] Accelrys Software Inc., Discovery Studio Modeling Environment, Release 3.1, San Diego: Accelrys Software Inc. (2011).
- [12] 緒方 宏泰: 薬物動態情報を医薬品の適正使用に行かすための入門講座 (7), 臨床薬物動態学入門, pp.12-19 (2003).
- [13] Quinones, C., Caceres, J., Stud, M. and Martinez, A.: Prediction of Drug Half-life Values of Antihis-

tamines Based on the CODES/Neural Network Model, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, Vol.19, pp.448-454 (2000).